

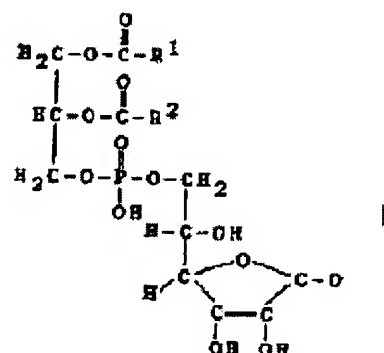
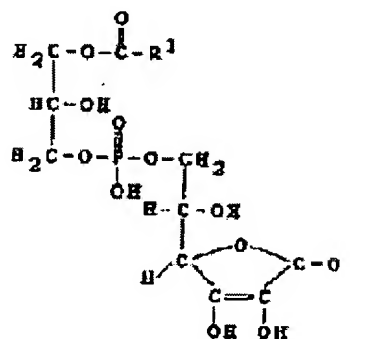
PHOSPHOLIPIDIC ASCORBIC ACID DERIVATIVE AND SKIN MEDICINE CONTAINING THE SAME DERIVATIVE FOR EXTERNAL USE

Patent number: JP4247011
Publication date: 1992-09-03
Inventor: KOBAYASHI HIDEAKI; others: 03
Applicant: Q P CORP; others: 01
Classification:
 - international: A61K7/00; C07F9/655
 - european:
Application number: JP19910013580 19910204
Priority number(s):

Abstract of JP4247011

PURPOSE: To obtain a new phospholipidic ascorbic acid derivative, excellent in beautifying and whitening action on the skin and preventive action on skin roughening and useful as a skin medicine for external use and its salt.

CONSTITUTION: A compound, e.g. 1-palmitoyl-sn-glycero-3-phosphoascorbic acid expressed by formula I (R<1> is fatty acid residue). The aforementioned compound is obtained by reacting a 1,2-diacyl-sn-glycero-3-phosphoascorbic acid expressed by formula II (R<2> is fatty acid residue; R<1> and R<2> may be the same or different) with phospholipase A2 (E.C. 3.1.1.4) in an organic solvent (e.g. diethyl ether) at 27-33 deg.C for 2-4hr. The resultant compound expressed by formula I is included as an active ingredient in an amount of 0.1-10wt.% based on the total amount to prepare the objective skin medicine for external use. Since the obtained skin medicine for the external use has also emulsifiability, skin penetrating and oxidation resistance, it can also be applied to the fields of foods and medicines.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-247011

(43) 公開日 平成4年(1992)9月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00	X	7327-4C		
	E	7327-4C		
	F	7327-4C		
C 0 7 F 9/655		7106-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2(全9頁)

(21) 出願番号	特願平3-13580	(71) 出願人	000001421 キュービー株式会社 東京都渋谷区渋谷1丁目4番13号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月4日	(71) 出願人	000000952 鐘紡株式会社 東京都墨田区墨田五丁目17番4号
		(72) 発明者	小 林 英 明 東京都日野市百草761番地 ドミールグリー ン 203号
		(72) 発明者	長谷川 峯 夫 東京都八王子市北野台一丁目25番5号
		(74) 代理人	弁理士 佐藤 一雄 (外2名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 リン脂質系アスコルビン酸誘導体及び該誘導体を含む皮膚外用剤

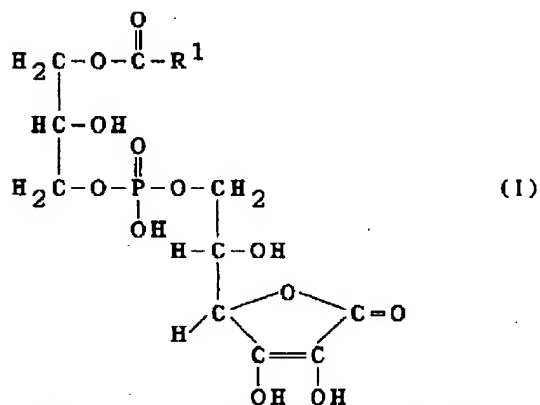
(57) 【要約】

ものである。

【目的】 化粧品分野において用いた場合美白作用を呈する新規化合物及びそれを含有する皮膚外用剤を提供すること。

【構成】 本発明の新規化合物は、一般式 (I)

【化1】



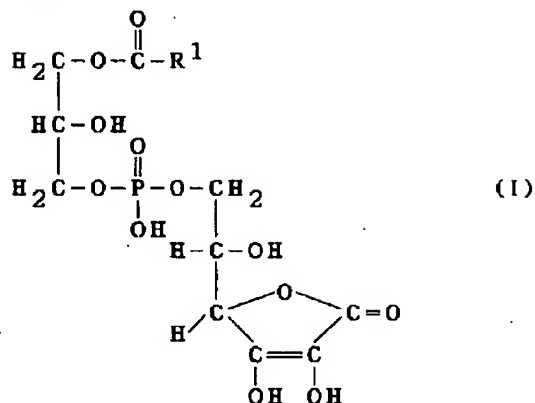
(上記式中 R¹ は、脂肪酸残基を示す) で表わされるリン脂質系アスコルビン酸誘導体及びその塩を構成とする

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式 (I)

【化1】



(上記式中R¹は、脂肪酸残基を示す)で表されるリン脂質系アスコルビン酸誘導体及びその塩。

【請求項2】請求項1に記載の化合物及びその塩の少なくとも一種を含むことを特徴とする皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なリン脂質系アスコルビン酸誘導体及び該誘導体を含む皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来から、化粧品その他の用途に使用する原料の一つとして、美白作用を有する化合物が種々知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、個々の美白化性化合物によりその性能に一長一短があるので、用途に適合した性能のものが選べるように、その種類はできるだけ多く存在していた方が望ましい。例えば、皮膚外用剤の原料としての使用を意図するような場合は、とりわけ皮膚の美白効果、さらには皮膚のしわ等を防ぐ老化防止効果の点で一段と優れた性能を呈しうる新規化合物の開発が要望されているのが現状である。よって、本発明は、上記の要望に答える新規な化合物を提供することを主たる目的とする。

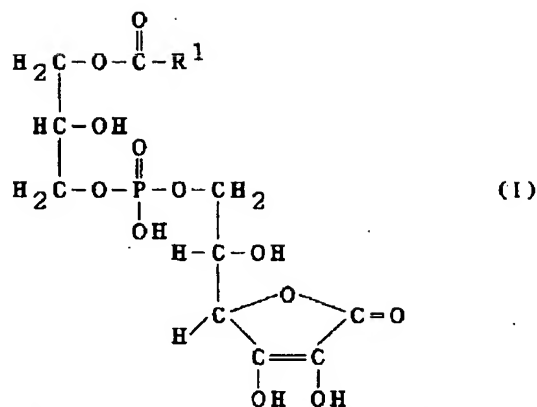
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記の目的に即して種々検討し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち本発明は、一般式 (I)

【化2】

2



(上記式中R¹は、脂肪酸残基を示す)で表されるリン脂質系アスコルビン酸誘導体及びその塩を提供するものである。

【0006】また、本発明は、上記一般式 (I) のリン脂質系アスコルビン酸誘導体及びその塩の少なくとも一種を含むことを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。

20 【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明のリン脂質系アスコルビン酸誘導体の脂肪酸残基R¹としては、具体的には、リン脂質として卵黄、大豆、牛脳、微生物等の天然由来のグリセロリン脂質を本発明化合物合成の出発原料とする場合は、主としてミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、イコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸等の炭素数10~22程度の脂肪酸の残基を挙げることができる。

30 【0008】また、リン脂質として合成グリセロリン脂質を出発原料とする場合には、脂肪酸残基R¹としては、ブタン酸、ヘキサン酸、オクタン酸等の炭素数10未満の脂肪酸；リグノセリン酸、ネルボン酸、セロチン酸、モンタン酸等の炭素数22以上の脂肪酸；プロパン酸、ペンタン酸、トリデカン酸、ペンタデカン酸、ヘプタデカン酸、ノナデカン酸等の奇数脂肪酸；イソパルミチン酸、イソステアリン酸等の分枝脂肪酸；及びリシノール酸等のヒドロキシ脂肪酸等の残基を挙げることができる。

40 【0009】本発明の上記一般式 (I) のリン脂質系アスコルビン酸誘導体、すなわち、1-アシル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸としては、具体的には、1-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸、1-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸などを挙げることができる。

50 【0010】また、本発明の一般式 (I) のリン脂質系アスコルビン酸誘導体の塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩、並びにアンモニウム、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミンなどの水溶性有機アミンとの塩、或いはリジン、アル

ギニン、ヒスチジンなどの塩基性アミノ酸との塩などを挙げることができる。

【0011】本発明の皮膚外用剤は、前記一般式で表わされるリン脂質系アスコルビン酸誘導体又はその塩を含むものであるが、その含有割合は、皮膚外用剤の総量を基準として0.1～10.0%、好ましくは1.0～5.0%である。含有割合が0.1%未満では本発明の目的である、優れた皮膚の美白効果及び老化防止効果を有する皮膚外用剤が得難く、また、10.0%を超えてもその増加分に見合ったこれらの効果の向上した皮膚外用剤が得難いからである。しかも後者の場合増加に応じてべとつきが生じてくるなど使用時の官能が悪くなると共に、凝集物が生じるようになるため製剤の安定化も計り難くなる。

【0012】本発明の皮膚外用剤が乳化型である場合、用いる油性物質（油相成分）としては、高級脂肪酸炭化水素類、動物性油脂類、植物性油脂類、ロウ類、高級アルコール、高級脂肪酸、合成エステル油、シリコン油等を挙げることができる。具体的には、高級脂肪酸炭化水素類としては、例えば、流動パラフィン、スクワラン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン、セレンシン等、植物性油脂類としては、例えばオリーブ油、ヒマシ油、カカオ脂、パーム油等、動物性油脂類としては、例えばタラ肝油、牛油、バター脂等、ロウ類としては、例えば、密ロウ、カルナウバロウ等、高級脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベヘニン酸、ラノリン脂肪酸等、高級アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール等、合成エステル油としては、例えば、ブチルステアレート、ヘキシルラウレート、オクチルドデシルミリスレート、ジイソプロピルアジベート、ジイソプロピルセバケート等の直鎖エステル、分岐鎖エステル等を挙げることができる。

【0013】また、水性物質（水相成分）としては、水又は多価アルコールを挙げることができる。多価アルコールとしては、具体的にグリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

【0014】本発明の皮膚外用剤は一般的には乳化型であって、その場合には上記したような油性物質と多価アルコール又は水とをいずれも乳化型皮膚外用剤で通常配合されている割合で含む。

【0015】本発明の皮膚外用剤の剤型は特に限定されるものでなく、例えば、クリーム、乳液、化粧水、パウダー、オイル、軟膏等皮膚外用剤として一般的ないずれの剤型でもありうる。本発明で用いるリン脂質系アスコルビン酸誘導体の脂肪酸残基 R^1 が炭素数13～21であって飽和のときは、上記したような乳化型の他、可溶性の皮膚外用剤とするのが好ましい。

【0016】更に、本発明の皮膚外用剤は、当分野で通常用いられている種々の添加剤を所望する剤型に応じ、常用割合で配合しうる。例えば、香料、防腐殺菌剤、着色剤、顔料、紫外線吸収剤、抗酸化剤、増粘剤、保湿剤、乳化剤、乳化安定剤、可溶化剤、金属封鎖剤、薬効成分等を所望する最終製品に応じて適宜配合しうる。

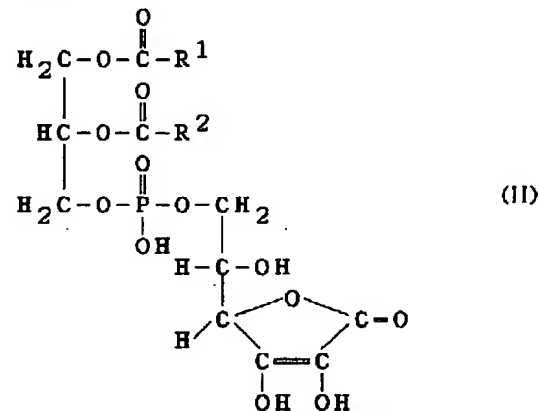
【0017】なお、本発明において用いられるリン脂質系アスコルビン酸誘導体及びその塩は、抗酸化剤、界面活性剤（乳化剤、可溶化剤等）の作用を具備するものであることから、本発明の皮膚外用剤は美白、老化防止製剤以外に医薬品製剤としての皮膚外用剤として利用が期待できるものである。

【0018】また、本発明の皮膚外用剤が乳化型のものであり、その際脂肪酸残基 R^1 が炭素数13～21の飽和脂肪酸残基である誘導体を用いた場合には、得られる皮膚外用剤は保存中ほとんど変色、変臭が生ずることなく、また乳化状態を維持しているなど、保存安定性の点で一段と優れているものである。

【0019】次に、本発明のリン脂質系アスコルビン酸誘導体の代表的な製造方法を説明する。

【0020】下記的一般式 (II)

【化3】



（上記式中、 R^1 、 R^2 は、脂肪酸残基を示す：ただし R^1 と R^2 とは同一であっても異なってもよい）で表される1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸に、ホスホリパーゼ A_2 （E. C. 3. 1. 1. 4）を作用させ、1-アシル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸を製造する。

【0021】より具体的には、1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸を、ジエチルエーテル、エタノール、これらの混合溶媒など、ホスホリパーゼ A_2 が作用し易い有機溶媒に溶解させ、これにホスホリパーゼ A_2 を含む中性の、通常pH6～8程度の、水溶液を添加し、その有機溶媒層と水層とを攪拌しながら作用させる（反応させる）。作用の時間は、一般に、27～33℃で2～4時間程度である。なお、ホスホリパーゼ A_2 としては、グリセロリン脂質のグリセロールのC2位のアシル基を加水分解できる活性を有するもの

であれば、その種類に関しては特に限定されない。一般的には、入手し易い動物臓器由来のもの等であり。また、酵素を作用させるに際して、塩化カルシウムやデオキシコール酸ナトリウム等の酵素活性化剤を加えてもよい。未反応のジアシル体と、副反応生成物であるホスファチジン酸の大部分は有機溶媒層に残り、目的とするモノアシル体は水層に移るので、反応終了後静置して上下両層に分けた後、下層（水層）を採取する。次いで、この水層から、クロロホルムなどの有機溶媒を使用して、主にモノアシル体からなる有機物を抽出して、水と分離する。この有機物を含む有機溶媒から溶媒を留出除去し、その残渣を常法により精製して、目的のモノアシル体を得る。例えば、残渣を、①クロロホルムに溶解してシリカゲルに吸着させた後、②クロロホルム・エタノール或いはメタノールの混合溶液で展開溶出し、③各溶出画分を、シリカゲルを用いたTLC（薄層クロマトグラフィー）にかけ、④UV₂₅₄の吸収（アスコルビン酸の存在を推定）、硫酸（有機物の存在を推定）、デイトマー試薬（リンの存在を推定）、塩化第二鉄・パソフェナントロリン試薬（アスコルビン酸などに存在するエンジオール基等の還元性基の存在を推定）の各試薬への反応で、同一の単一のスポットを示し、かつ、Rf値が約0.3を示す画分だけを集めて、さらにこれらの画分の溶媒を留去して目的のモノアシル体、すなわち、1-アシル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸を得る。

【0022】前記のモノアシル体を塩の形態とする場合は、モノアシル体を、例えば水に溶解させ、カセイソーダなどのアルカリを加えることにより容易に得ることができ、必要により凍結乾燥するなどの水分除去を図る。

【0023】なお、出発物質である前記の1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸は、公知の種々の方法で製造することができ、例えば、BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS (Vol. 172, No. 2, p385~389, 1990)に記載された方法により得ることができる。また、グリセロール骨格のC1位及び2位に結合しているアシル基としては、例えば、更にその原料である1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンを必要に応じて選択することにより、各種のものを調製することができる。

【0024】

【作用】本発明のリン脂質系アスコルビン酸誘導体が後述の試験例の結果から明らかなように、美白作用を有するのは、この化合物中におけるアスコルビン酸構造に基因するものと推定される。

【0025】

【実施例】以下、本発明のリン脂質系アスコルビン酸誘導体及び皮膚外用剤の実施例、並びに本発明の効果を示す試験例をもって本発明を更に詳しく説明する。なお、本発明において「%」は全て「重量%」を示す。

【0026】実施例1 1-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸の製造

1-パルミトイル-2-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸460mgを、ジエチルエーテル：エタノール=95：5比（容積比）の150mlに溶解させ、これにホスホリパーゼA₂溶液（ノボ・ノルディスク バイオインダストリー（株）製、商品名「レシターゼ10L」300μl（3000IU）を0.1Mホウ酸バッファー液（pH7.3、70mM塩化カルシウム、30mMデオキシコール酸ナトリウム含有）に溶解したもの）15mlを加え、冷却管を付けた三口フラスコ中で30℃で、3時間攪拌し、酵素反応を行った。反応終了後、反応液を分液し、下層（水層）を採取した。この水層をクロロホルム：メタノール（2：1）混液50mlを用いて3回抽出処理に付し、クロロホルム層を集め、減圧下で溶媒を留去した。

【0027】こうして得られた残渣をクロロホルム20mlに溶解させ、常法によりシリカゲルクロマトに供した。溶出は、クロロホルム：メタノール混合溶液を使用し、次第にメタノールの割合を高めてゆく傾斜溶離法（ステップワイズ溶離法）で行い、各溶出画分を、TLC（シリカゲル、クロロホルム：メタノール：水：酢酸=50：25：4：8）で確認し、デイトマー試薬およびUV₂₅₄での検出が単一かつ同一のスポットで見られ、Rfが約0.3を示す画分だけを集めた。こうして集めた画分の溶媒を留去して淡黄色粉末である目的物質（220mg）を得た。

【0028】この物質について、更にTLC、UVスペクトル、¹H-NMRスペクトル、脂肪酸組成分析を行ったところ、下記の結果が得られた。

TLC：Rf=0.33

（シリカゲル、クロロホルム：メタノール：水：酢酸=50：25：4：8）UV₂₅₄吸収、硫酸、デイトマー試薬、塩化第二鉄・パソフェナントロリン試薬の各検出で、同一の単一スポットを示した。

【0029】UVスペクトル：λ_{max}=264

（水溶液pH=5.8）ε=0.58×10⁴

図1に示す。

¹H-NMRスペクトル：

（CDCl₃：内部標準TMS）（ppm）

0.80（3H, s）、1.23（24H, s）、1.53（2H, s）、2.27（2H, s）、3.65（2H, m）、4.00~4.29（5H, m）、4.72（1H, m）、5.20（1H, m）

【0030】脂肪酸組成：常法により、三フッ化ホウ素法でメチルエステル化後、ガスクロマトグラフィー（カラム：Shimchrom E-71、φ3mm×2m）で分析すると、標準パルミチン酸メチルと同じリテンションタイムのピークが、99.2%の純度で認められた。これらの結果から、この物質は1-パルミトイル-sn-グリセ

ロ-3-ホスホアスコルビン酸(前記一般式(I)において、 R^1 がパルミチン酸の残基($C_{15}H_{31}-$)であるもの)であることが確認された。

【0031】実施例2 1-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸の製造

実施例1における1-パルミトイル-2-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸を、1、2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸460mgに変更した以外は実施例1と同じ条件で処理して、標記目的物質(210mg)を得た。

【0032】この物質について、TLC、UVスペクトル、 1H -NMRスペクトル、脂肪酸組成分析を行ったところ、下記の結果が得られた。

TLC: Rf=0.33

(シリカゲル、クロロホルム:メタノール:水:酢酸=50:25:4:8) UV₂₅₄ 吸収、硫酸、デイトマー試薬、塩化第二鉄-パソフェナントロリン試薬の各検出で、同一の単一スポットを示した。

【0033】UVスペクトル: λ = 264nm

(水溶液pH=5.8) ϵ = 0.56×10^4

【0034】 1H -NMRスペクトル:

(CDCl₃:内部標準TMS) (ppm)

0.80 (3H, s)、1.23 (28H, s)、1.53 (2H, s)、2.27 (2H, s)、3.65 (2H, m)、4.00~4.29 (5H, m)、4.72 (1H, m)、5.20 (1H, m)

【0035】脂肪酸組成: 常法により、三フッ化ホウ素法でメチルエステル化後、ガスクロマトグラフィー(カラム: Shimchrom E-71、 ϕ 3mm \times 2m)で分析すると、標準ステアリン酸メチルと同じリテンションタイムのピークが、99.5%の純度で認められた。これらの*

実施例4 (乳液)

A. 処方(原料及び割合):

1 実施例1で得られた1パルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸	3.0%
2 ステアリン酸	0.5
3 モノステアリン酸グリセライド	1.5
4 流動パラフィン	12.0
5 ミリスチン酸オクチルドデシル	1.0
6 水素添加レシチン	0.5
7 プロピレングリコール	3.0
8 キサンタンガム	0.3
9 防腐剤	適量
10 精製水	78.0
11 香料	適量

100.0%

【0040】B. 製造方法: 上記成分2~6を加熱溶解し、80℃に維持する(I)。他方、上記成分8~10を加熱溶解し、80℃に維持する(II)。また、上記成分7に上記成分1を分散溶解する(III)。(I)を(II)

50 【0041】

*結果から、この物質は、1-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸(前記一般式(I)において、 R^1 がステアリン酸の残基($C_{17}H_{35}-$)であるもの)であることが確認された。

【0036】実施例3 1-アシル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸(天然由来の脂肪酸残基を有する本発明化合物)の製造

実施例1の1-パルミトイル-2-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸に代えて、天然の卵黄レシチン(ホスファチジルコリン含量98.0%以上、脂肪酸残基 $C_{13} \sim C_{21}$ の混合物)を原料として、前記文献BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS (Vol.172, No.2, p385~389, 1990)に示されている方法によりホスファチジルコリンのコリン基をアスコルビン酸と置換させて調製した1、2-ジアシル-s n-グリセロ-3-ホスホアスコルビン460mgを用いた他は、実施例1と同様の操作を行い標記目的物質(224mg)を得た。

【0037】この物質について、TLC、脂肪酸組成分析を行ったところ、下記の結果が得られた。

TLC: Rf=0.33

(シリカゲル、クロロホルム:メタノール:水:酢酸=50:25:4:8) UV₂₅₄ 吸収、硫酸、デイトマー試薬、塩化第二鉄-パソフェナントロリン試薬の各検出で、同一の単一スポットを示した。

【0038】脂肪酸組成: 実施例1と同じ方法で分析したところ、この物質は、ミリスチン酸1.3%、パルミチン酸65.3%、ステアリン酸23.3%、オレイン酸6.9%、リノール酸1.3%、その他1.9%の混合物であることが確認された。

【0039】

に加えて乳化した後、50℃まで冷却して成分11及び(III)を加え、更に30℃まで冷却して、乳液を製造する。

実施例5 (化粧水)

A. 処方 (原料及び割合) :

1	実施例3で得られたリン脂質系アス コルビン酸誘導体	0.5 %
2	エタノール	10.0
3	プロピレングリコール	5.0
4	ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	1.0
5	香料	適量
6	防腐剤	適量
7	精製水	83.0
8	色素	微量
		100.0%

【0042】 B. 製造方法: 上記成分1~6を溶解し、 * 【0043】
 その中に成分7, 8を混合溶解して化粧水を製造する。 *

実施例6 (化粧水)

A. 処方 (原料及び割合) :

1	実施例1で得られた1-パルミトイル-sn -グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸	1.0 %
2	エタノール	10.0
3	ベルガモルトオイル	0.05
4	防腐剤	0.05
5	ジプロピレングリコール	5.0
6	甘草サポニン (α -グリチルリチン酸モノアンモニウム)	0.1
7	リン酸-水素ナトリウム	0.2
8	精製水	残量
		100.0%

【0044】 B. 製造方法: 上記成分1~4を溶解し、 ※製造する。
 その中に成分5~8を溶解したものを混合して化粧水を※ 【0045】

実施例7 (クリーム)

A. 処方 (原料及び割合) :

1	実施例2で得られた1-ステアロイル-sn -グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸	5.0 %
2	ステアリン酸	1.5
3	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
4	流動パラフィン	34.0
5	ラノリン	2.0
6	精製水	40.8
7	防腐剤	適量
8	プロピレングリコール	4.0
9	トリエタノールアミン	0.2
10	カオリン	5.0
11	ベンガラ	0.3
12	黄酸化鉄	1.0
13	黒酸化鉄	0.05
14	微粒子二酸化チタン	2.0
15	香料	適量
		100.0%

【0046】 B. 製造方法: 上記成分1~5を加熱溶解し、80℃に維持する(I)。他方、上記成分6~9を加熱溶解し、80℃に維持する(II)。成分10~14をヘンシェルミキサーで混合する(III)。次いで(I)をホモミキサーで攪拌しながら(II)を添加し、60℃にて(III)及び成分15を更に加えて均一に分散させ、その後

11

12

30℃まで冷却して、クリームを製造する。

【0047】

実施例8 (クリーム)

A. 処方 (原料及び割合) :

1	オリーブ油	5.0 %
2	流動パラフィン	15.0
3	ミツロウ	3.0
4	セチルアルコール	7.0
5	グリチリルモノステアレート	3.0
6	白色ワセリン	3.0
7	実施例2で得られた1-ステアロイル-sn -グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸	1.0
8	マルチトール液	10.0
9	パラオキシ安息香酸メチル	0.2
10	ムクロジ果皮抽出物	0.5
11	香料	0.1
12	精製水	残量

100.0%

【0048】B. 製造方法: 上記成分1~6を加熱溶解し、約80℃に維持する(I)。他方、上記成分7~10で成分11を添加し、その後30℃まで更に冷却して、ク
及び12を加熱溶解し、80℃に維持する(II)。次いで 20 リームを製造する。

(I)をホモキサーで撹拌しながら(II)を添加して* 【0049】

実施例9 (非水クリーム)

A. 処方 (原料及び割合) :

1	実施例2で得られた1-ステアロイル-sn -グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸	3.0 %
2	コレステロール	1.0
3	オリーブ油	26.0
4	流動パラフィン	33.0
5	バチルアルコール	0.1
6	無水グリセリン	32.5
7	1-パルミトイル-3-グリセリルホスホリルコリン	1.0
8	パラオキシ安息香酸メチル	0.2
9	ジプロピレングリコール	3.0
10	香料	0.2

100.0%

【0050】B. 製造方法: 上記成分2~5を約80℃にて均一に溶解する(I)。また、成分6の一部および成分7~9を約80℃にて均一に溶解する(II)。次に(II)を撹拌しながら(I)を少量ずつ添加して乳化した後、冷却する。なお、その冷却過程の70℃で成分10を添加し、40℃にて成分6の残部に成分1を溶解分散したものを添加し、30℃まで降温後撹拌を停止し、クリームを製造する。

【0051】試験例

上記実施例4~9で得られた本発明の皮膚外用剤について下記に示したような(1)皮膚色明度回復試験及び(2)美白・老化防止実用試験を、下記の参考例1~3で得られた皮膚外用剤を対照品として実施した。結果は〔表2〕に示すとおりであり、実施例4~9の本発明品は、対照品1~3に比べ美白・老化防止効果が格段と優れて

いることが理解される。

【0052】参考例1: 実施例4のリン脂質系アスコルビン酸誘導体(1-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸)3.0%の代わりにL-アスコルビン酸モノステアレート3.0%を用いた他はすべて実施例4に準じて乳液を製造した。

【0053】参考例2: 実施例5のリン脂質系アスコルビン酸誘導体0.5%の代わりにL-アスコルビン酸硫酸ナトリウム0.5%を用いた他はすべて実施例5に準じて化粧水を製造した。

【0054】参考例3: 実施例7のリン脂質系アスコルビン酸誘導体(1-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホアスコルビン酸)5.0%の代わりにL-アスコルビン酸ジパルミテート5.0%を用いた他はすべて実施例7に準じてクリームを製造した。

【0055】(1) 皮膚色明度回復試験

被試験者20名の背部皮膚にUV-B領域の紫外線を最小紅斑量の2倍量照射し、1週間後、その照射部に試験料塗布部位と非塗布部位とを設定して各々の皮膚の基準明度(V₀値、V₀'値)を測定した。引続いて塗布部位には試験料を1日1回ずつ3ヶ月間連続塗布し、8、7、13週間後の塗布部位及び非塗布部位の皮膚の回復明度(V_n…値、V_n'…値)を測定して、表1の判定基準により、皮膚色の回復評価を実施した。なお、皮膚の明度(V値)は高速分光色彩計で測定して得られたマ

ンセル値より算出した。また、評価は被試験者20名の評価点の平均値で示した。

【0056】

【表1】

表 1

評価点	判定基準
5	各週間後の皮膚明度の回復が下式を満足する試験料: $\Delta V - \Delta V' \geq 0.12$ ΔV …塗布部位の回復値 $(V_n - V_0)$ $\Delta V'$ …非塗布部位の回復値 $(V_n' - V_0')$
4	$0.12 > \Delta V - \Delta V' \geq 0.08$
3	$0.08 > \Delta V - \Delta V' \geq 0.04$
2	$0.04 > \Delta V - \Delta V' \geq 0$
1	$0 > \Delta V - \Delta V'$

20

30

*
表 2

試 料	本 発 明 品						対 照 品		
	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	対照品1	対照品2	対照品3
リン脂質系アスコ ルビン酸誘導体 (配合割合、%)	1-パルミトイル ル-sn-グリ セロ-3-ホス ホアスコルビン 酸 (3.0)	実施例3 で得られ た誘導体 (0.5)	1-パルミトイル ル-sn-グリ セロ-3-ホス ホアスコルビン 酸 (1.0)	1-ステアロイル ル-sn-グリ セロ-3-ホス ホアスコルビン 酸 (5.0)	同 左 (1.0)	同 左 (3.0)	シ-アスコ ルビン酸モノ ステアレート (3.0)	シ-アスコ ルビン酸モノ ステアレート (0.5)	シ-アスコ ルビン酸モノ ステアレート (3.0)
皮膚色明度回復試験評価点	4.40	4.05	4.25	4.70	4.10	4.65	1.85	1.30	1.95
<判 定>	有効	有効	有効	有効	有効	有効	無効	無効	無効
美白・老化 防止実用 (イ)シミ (ロ)ソバカス (ハ)日焼け (ニ)しわ	12 14 14 11	10 11 10 9	10 12 10 10	13 11 14 11	12 10 13 11	14 10 14 10	1 0 1 0	0 0 1 0	1 2 1 1
<判 定>	有効	有効	有効	有効	有効	有効	無効	無効	無効

注：なお、実施例4～9においていずれも本発明のリン脂質系アスコルビン酸誘導体を全く配合しない他は同様にして得られた製品を、上記の(1)及び(2)の試験に供したところ、皮膚色明度回復試験評価はいずれも1.2～1.4の範囲で、判定は無効であり、また美白・老化防止試験結果はいずれも0～2の範囲で、判定は無効であった。

【0058】

【発明の効果】以上、本発明により、化粧品分野において 50

て用いた場合美白作用を呈する新規なリン脂質系アスコルビン酸誘導体、および美白・老化防止効果に優れた新

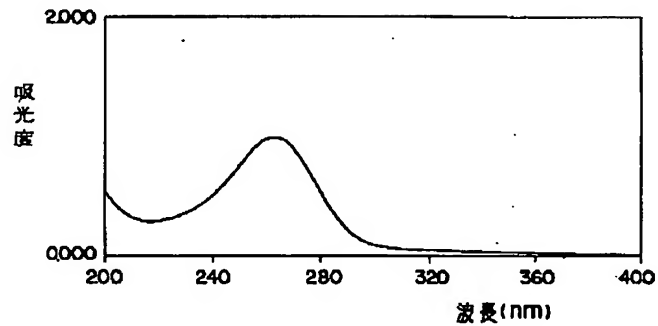
規な皮膚外用剤が提供される。また、本発明のリン脂質系アスコルビン酸誘導体は、その美白作用以外に例えば乳化、皮膚浸透作用の他、耐酸化性などの特性も有することから、これらの特性が求められる種々の用途、例えば食品、医薬品などの分野においてその利用拡大が期待

できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例1で得られたリン脂質系アスコルビン酸誘導体のUVスペクトル。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 近 藤 光 男
神奈川県小田原市中里188番地の6

(72)発明者 坂 巻 剛
神奈川県平塚市真土21番地の3